



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2013

---

## **Aktuelle Therapiestudien für die Indikation zystischer Nierenerkrankungen**

Serra, A L ; Petzold, K

**Abstract:** Familiäre zystische Nierenerkrankungen bilden eine heterogene Gruppe von seltenen Erkrankungen. Basierend auf molekularbiologischen Erkenntnissen wurden bereits zugelassene Medikamente kürzlich neu für die Indikationen autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) und tuberöse Sklerose geprüft. Da bei der ADPKD die Nierenfunktion über Jahrzehnte stabil ist, wird die Therapieeffizienz mittels Nierengröße als Surrogatmarker der Krankheitslast bestimmt. Tolvaptan, ein Aquaretikum, verminderte in einer 3-jährigen Studie mit 1445 ADPKD-Patienten das Größenwachstum der Nieren, den Nierenfunktionsverlust und die Nierenschmerzen. Die langwirksamen Somatostatine Octreotid und Lanreotid verminderten moderat die Leber- und die Nierengröße von Patienten mit ADPKD und polyzystischer Lebererkrankung. Die mTOR-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus waren für die Indikation ADPKD nutzlos, während sie mit tuberöser Sklerose assoziierte renale Angiomyolipome schrumpfen ließen. Die Gesundheitsbehörden werden noch 2013 über die Zulassung von Tolvaptan für die Indikation ADPKD und über Everolimus für die Indikation tuberöse Sklerose entscheiden

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11560-012-0733-9>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-155887>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Serra, A L; Petzold, K (2013). Aktuelle Therapiestudien für die Indikation zystischer Nierenerkrankungen. *Der Nephrologe*, 8(5):396-405.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11560-012-0733-9>

## Redaktion

D. Fliser, Homburg/Saar

A.L. Serra<sup>1,2</sup> · K. Petzold<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Nephrologie, Universitätsspital Zürich

<sup>2</sup> Institut für Physiologie, Universität Zürich

## Aktuelle Therapiestudien für die Indikation zystischer Nierenerkrankungen

Zystennierenerkrankungen bilden eine phänotypisch und genetisch heterogene Gruppe von angeborenen Nierenerkrankungen mit einer variablen Ausprägung von extrarenalen Manifestationen [18]. Weit mehr als 50 Gene wurden mit Zystennieren in Verbindung gebracht, wobei alle Genprodukte im Zusammenhang mit der Struktur und oder der Funktion des Primärzilioms stehen. Das Primärziliom ist eine membrangebundene Ausstülpung der Zellmembran, welche im Sinne einer Antenne Informationen aus dem extrazellulären Milieu aufnimmt und abhängig davon verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden beeinflusst, welche wiederum den Zellmetabolismus und die Zellstruktur regulieren. Basierend auf tierexperimentellen Daten verläuft die Zystenbildung in folgender Sequenz: vermehrte Sekretion und Proliferation von Tubulusepithelzellen, Erweiterung des Tubulus und anschließend die Ausstülpung von kleinen Zysten, welche sich im Verlauf ganz vom Ursprungstubulus abnabeln können. Typischerweise sind nur wenige Nephrone von der Zystenbildung betroffen [30].

Die klinisch bedeutsamsten angeborenen Zystennierenerkrankungen sind die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung („autosomal dominant polycystic kidney disease“, ADPKD), die autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung, die verschiedenen Formen der Nephronophthie und die tubuläre Sklerose. Klinische Therapiestudien der Phase 2 und 3 wurden bisher für die Indikation autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung und tubuläre Sklerose durchgeführt, weshalb wir uns

im Weiteren auf diese beiden Erkrankungen beschränken werden.

### Pathogenese und Klinik der autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung

Die ADPKD ist charakterisiert durch die langsame Entwicklung von Zysten in allen Abschnitten des Nephrons beider Nieren, welche zu einer Nierenvergrößerung führt [26]. Bei der ADPKD unterscheidet man 2 Formen, die durch Mutationen im Gen *PKD1* (Chromosom 16p13.3, Genprodukt Polycystin-1, ADPKD Typ 1) und *PKD2* (Chromosom 4q21, Genprodukt Polycystin-2, ADPKD Typ 2) verursacht sind. Der klinische Verlauf ist abhängig vom ADPKD-Typ: Das mediane Alter beim Erreichen der nierenersatzpflichtigen Niereninsuffizienz beträgt 54 Jahre beim Typ 1 und 74 Jahre beim Typ 2. Unabhängig vom ADPKD-Typ besteht eine große intra- und interfamiliäre Variabilität des Lebensalters bei Dialysebeginn, was darauf hinweist, dass Umweltfaktoren und modifizierende Gene den Krankheitsverlauf beeinflussen. Nierenzysten können teilweise bereits *in utero* festgestellt werden, und bei Kindern und Jugendlichen sind die Zysten sehr oft sonographisch nachweisbar. Die Größenzunahme der Nieren verläuft exponentiell mit einem beschleunigten Wachstum bis zum frühen Erwachsenenalter [11, 12]. Im Gegensatz dazu bleibt die Nierenfunktion aufgrund von Kompensationsmechanismen der nicht betroffenen Nephrone über Jahrzehnte unverändert.

### ➤ Charakteristisch für die ADPKD ist eine lange oligo- oder asymptomatische Phase

Kinder und Jugendliche haben zwar nur selten Symptome, dennoch ist die Fähigkeit, den Urin adäquat zu konzentrieren, bereits stark eingeschränkt [10, 14]; jüngere Patienten (20–30 Jahre) leiden oft an einer behandlungsbedürftigen Hypertonie, klagen über intermittierende abdominale Druckgefühle oder Schmerzen, und eine leichte Albuminurie ist nachweisbar. Mit zunehmendem Alter nimmt die Frequenz von ADPKD-assoziierten Beschwerden zu: Mikro- oder Makrohämaturie aufgrund von Zystenblutungen, Zysteninfekte, Bildung von Leberzysten und im späteren Krankheitsstadium die Manifestationen der Niereninsuffizienz.

Therapeutisch waren die Möglichkeiten bisher auf folgende Maßnahmen beschränkt:

- ausreichende Wasserzufuhr (2–3 l/Tag; [24]),
- Vermeiden von Koffein [2],
- konsequente Behandlung der ADPKD-Komplikationen (Hypertonie, Zysteninfekte und -blutung, Hirnaneurysma),
- rechtzeitige Vorbereitung des Nierenersatzes.

### Besonderheiten von Therapiestudien für die Indikation autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung

Die klinische Prüfung von Therapien für die Indikation ADPKD stellt einige Her-

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 1** ▲ Das Volumen der Zystennieren wird gemessen mittels Interpolation von seriellen Magnetresonanztomographieschnittbildern, auf welchen manuell die Nierenkontur bestimmt wurde. Das Nephrektomiepräparat entspricht einem totalen Nierenvolumen von ca. 5000 cm<sup>3</sup>

ausforderungen. In Tiermodellen für die ADPKD schreitet die Niereninsuffizienz relativ rasch voran; in wenigen Wochen oder Monaten erleiden diese Tiere eine terminale Niereninsuffizienz aufgrund einer ausgeprägten Proliferation von Zystenepithelzellen. Im Gegensatz dazu tritt die Nierenersatzpflichtigkeit beim von ADPKD betroffenen Patienten erst nach Jahrzehnten ein [20]. Zudem sind die biochemischen und molekularen Veränderungen im Zusammenhang mit der Krankheitsprogression beim Menschen aufgrund fehlender Verfügbarkeit von Zystennierengewebe im frühen Krankheitsstadium praktisch unbekannt. Dies erschwert die Interpretation von präklinischen Daten zur Planung späterer klinischer Therapiestudien.

Die Geschwindigkeit bis zum Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz ist von Patient zu Patient, selbst in der gleichen Familie, sehr variabel. Robuste Biomarker, welche verlässlich und mit geringem technischem Aufwand ADPKD-Patienten mit einem beschleunigten Krankheitsverlauf identifizieren, sind nicht verfügbar [17], und auch die Beziehung Genotyp-Phänotyp ist nur lose, sodass die Identifikation von Patienten mit einem potenziell schweren Krankheitsverlauf in einem frühen Krankheitsstadium, d. h. bevor die Nierenfunktion messbar eingeschränkt ist, schwierig ist.

Traditionell verwenden Therapiestudien für nephrologische Indikationen den Endpunkt eines Nierenfunktionsverlusts im Sinne der Zeit bis zur Verdoppelung des Kreatinins und/oder bis zum Erreichen der Nierenersatzpflichtigkeit. Bei von ADPKD betroffenen Kindern und jugendlichen Erwachsenen verändert sich

jedoch die Nierenfunktion über Jahrzehnte nicht messbar und fällt erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium langsam ab, wenn bereits der Großteil des normalen Nierenparenchyms durch Zysten und die begleitende Entzündung zerstört wurde [13]. Die Nierenfunktion ist somit ein wenig geeigneter Parameter, um die Therapieeffizienz zu beurteilen: Therapiestudien an Kindern und jungen Erwachsenen würden Jahrzehnte dauern, oder Therapien könnten nur an Patienten mit bereits manifester Niereninsuffizienz geprüft werden, zu einem Zeitpunkt, wo die Krankheitsprogression wahrscheinlich kaum mehr günstig beeinflusst werden kann.

Die Nierenfunktion als alleiniger Parameter der Therapieeffizienz würde somit in klinischen Studien das Zeitfenster für eine therapeutische Intervention stark einschränken. Deshalb wurden alternative Surrogate der Krankheitsprogression definiert, um die Therapieeffizienz zu beurteilen. Im Vordergrund steht dabei das Volumen der Zystennieren, welches mittels Interpolation von seriellen Magnetresonanztomographiebildern gemessen wird (■ Abb. 1). In verschiedenen Beobachtungsstudien konnte gezeigt werden, dass das Nierenvolumen mit Zeichen und Symptomen der ADPKD assoziiert ist: Je größer die Nieren sind, desto weniger können sie Urin konzentrieren und desto größer sind die Urinalbuminausscheidung, der Blutdruck und der Anteil von Patienten mit Abdominalbeschwerden [16]. Zudem fällt ab einem totalen Nierenvolumen von mehr als 1500 cm<sup>3</sup> die Nierenfunktion um etwa 5 ml pro Jahr ab [11]. Die Therapieevaluation mittels Nierenvolumen ist effizient, da das totale Nierenvolumen bei

ein und demselben Patienten relativ wenig fluktuiert, ganz im Gegensatz zur glomerulären Filtrationsrate (GFR).

Die Zulassungsbehörden, insbesondere die amerikanische Food and Drug Administration (FDA), stehen jedoch dem Nierenvolumen als primärem Therapieeffizienzmarker kritisch gegenüber und bevorzugen die klassischen ADPKD-assoziierten Zeichen der Krankheitsprogression wie Abdominalbeschwerden und GFR. Bemerkenswert ist die Haltung der FDA gegenüber einem möglichen blutdrucksenkenden Effekt von neuen ADPKD-Therapien: Sie fordert, dass ein Therapeutikum die Krankheitsprogression unabhängig von einem potenziellen blutdrucksenkenden Effekt ausübt, da die ADPKD-assoziierte Hypertonie relativ einfach mit den bereits verfügbaren Blutdruckmitteln behandelt werden kann.

### Relevante klinische Studien für die Indikation autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung

Die krankheitsverursachenden Mutationen in den Genen *PKD1* und *PKD2* führen zu einer Veränderung von verschiedenen intrazellulären Mediatoren und Signalübertragungskaskaden einschließlich intrazellulärem Kalzium, cAMP und des mTOR-Signalweges. Damit werden mit der Zystenbildung und dem Zystenwachstum assoziierte Prozesse in Gang gesetzt, wie die gesteigerte Sekretion von Zystenflüssigkeit, die vermehrte Proliferation von Tubulusepithelzellen und die Bildung von Entzündungsmediatoren [25]. In den letzten Jahren wurden 5 Medikamente, welche diese alterierten Pfade ge-

zielt angreifen, für die Indikation ADPKD in klinischen Studien geprüft (■ **Tab. 1**):

- Tolvaptan (selektiver des Vasopressinrezeptor-2-Antagonist),
- Sirolimus, Everolimus (spezifische mTOR-Inhibitoren),
- Octreotid, Lanreotid (langwirksame Somatostatinanaloga).

## Tolvaptan

Tolvaptan ist ein selektiver Antagonist des Vasopressinrezeptors 2 und ist zugelassen zur Therapie von kardial bedingten Ödemen und des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH).

ADPKD-Patienten zeigen bereits in frühen Stadien eine eingeschränkte Urinkonzentrationsfähigkeit der Niere mit begleitend erhöhten Vasopressinspiegeln. Vasopressin reguliert über den Vasopressinrezeptor 2 den intrazellulären zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP)-Spiegel in Tubulusepithelzellen des distalen Nephrons und des Sammelrohrs, ein Ort der ADPKD-Zystenbildung. cAMP

stimuliert proliferative Signalwege und die chloridabhängige Flüssigkeitssekretion in die Zysten. Basierend auf tierexperimentellen Studien mit Vasopressinrezeptor-2-Antagonisten, welche eine dramatische Reduktion der Zystenbildung in verschiedenen Tiermodellen für Zystenerkrankungen zeigten [27], wurde eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie mit Tolvaptan für die Indikation ADPKD durchgeführt. Die Studienresultate wurden Ende 2012 im *New England Journal of Medicine* publiziert [24].

Die Studie wurde mit dem Ziel konzipiert, eine Zulassung für Tolvaptan für die Indikation ADPKD zu erhalten. Der primäre Endpunkt war das prozentuale Größenwachstum der Nieren sowie der kombinierte Endpunkt einer Verschlechterung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate, der Albuminurie und der Hypertonie sowie die Inzidenz von behandlungsbedürftigen Nierenschmerzen. Die von der Firma Otsuka gesponserte Studie wurde zwischen 2007 und 2012 durchgeführt.

Dabei wurden 1445 Patienten im Verhältnis 2:1 in die Tolvaptan- und die Placebogruppe randomisiert. Die Studiendauer umfasste 3 Jahre. ADPKD-Patienten qualifizierten sich für die Studie, sofern sie zwischen 18 und 50 Jahre alt waren, eine Kreatinin-Clearance von mehr als 60 ml/min und ein Nierenvolumen von mehr als 750 cm<sup>3</sup> aufwiesen.

Die Einschlusskriterien hatten zum Ziel, Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schwereren Krankheitsverlauf bevorzugt zu selektionieren; allerdings ist dies nur unvollständig gelungen, da die Kriterien Nierenvolumen und Nierenfunktion unabhängig vom Alter definiert wurden. Somit wurden ältere Patienten mit noch gut erhaltener Nierenfunktion, welche altersentsprechend relative kleine Nieren aufwiesen, bevorzugt eingeschlossen. Entsprechend war das jährliche Nierenvolumenwachstum von 5,5% in der Placebogruppe ähnlich hoch wie in nichtselektiven Observationsstudien. Bei Studieneinschluss lag das mittlere Alter der Patienten bei 39 Jahren, die geschätzte

# Hier steht eine Anzeige.

**Tab. 1** Randomisierte kontrollierte Studien für die Indikation autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)

Medikamenten- klasse/Wirkstoff	Einschluss- kriterien	Anzahl Patienten	Dauer (Monate)	Endpunkte	Ergebnis	Unerwünschte Ereignisse
<b>Vasopressinrezeptor-2-Antagonist</b>						
Tolvaptan [24]	18–50 Jahre GFR >70	1445	36	Nierenvolumen Kombiniert: GFR, Hypertonie, Nierenschmerzen	Verzögertes Nierenwachstum Verlangsamter Nierenfunktions- verlust, weniger Schmerzen	Polyurie Anstieg Leber- enzyme (0,9% der Patienten in der Tolvaptangruppe)
<b>mTOR-Inhibitoren</b>						
Sirolimus [23]	18–40 Jahre GFR >70	100	18	Nierenvolumen, GFR	Negativ	Aphten Kopfschmerzen Ovarzysten, Amenorrhö
Everolimus [29]	18–65 Jahre GFR >30	400	24	Nierenvolumen, GFR	Negativ	Aphten, GFR- Verschlechterung
<b>Somatostatinanaloga</b>						
Octreotid [21]	18–75 Jahre GFR >40	12	6	Nierenvolumen Lebervolumen	Reduziertes Lebervolumen Verzögertes Nierenwachstum	Diarrhöe, Cholelithiasis
Octreotid [15]	≥18 Jahre Lebervolumen >4000 ml	42	12	Lebervolumen, Nierenvolumen, GFR, QoL	Reduziertes Lebervolumen Verzögertes Nierenwachstum	Milde Diarrhöe, abdominale Krämpfe, Nausea
Lanreotid [28]	≥18 Jahre, Leberzysten >20	54	6	Lebervolumen, Nierenvolumen, Abdominale Symp- tome, HRQoL	Reduziertes Lebervolumen Verzögertes Nierenwachstum	Diarrhöe, abdominale Krämpfe

ADPKD „autosomal dominant polycystic kidney disease“, GFR glomeruläre Filtrationsrate, QoL „quality of life“, HRQoL „health-related quality of life“.

GFR bei 81 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und das Nierenvolumen bei 1700 cm<sup>3</sup>.

Nach 3 Jahren Therapie reduzierte Tolvaptan das Größenwachstum der Nieren im Vergleich zur Placebobehandlung um die Hälfte. Das Nierenwachstum betrug pro Jahr 2,8% in der Tolvaptan- und 5,5% in der Placebogruppe. In absoluten Zahlen entspricht dies einer Nierengrößendifferenz zwischen den Gruppen von 100–200 cm<sup>3</sup> nach 3 Jahren. Auch der kombinierte Endpunkt wurde erreicht, vorwiegend weil sich in der Tolvaptan- im Vergleich zur Placebogruppe der Nierenfunktionsverlust verlangsamte und die Inzidenz von behandlungsbedürftigen Nierenschmerzen deutlich kleiner war. Wie zu erwarten war, konnte in der Subgruppe der jüngeren Patienten mit guter Nierenfunktion kein Unterschied in der Nierenfunktion zwischen Patienten der Tolvaptan- und der Placebogruppe festgestellt werden.

Neben den erwarteten Nebenwirkungen aufgrund des Wirkmechanismus von Tolvaptan (Polyurie, Pollakisurie, Nykt-

urie, Durst und Kopfschmerzen) wurde auch eine erhöhte Inzidenz von Leberenzym erhöhungen festgestellt: 0,9% in der Tolvaptan- und 0,4% in der Placebogruppe. Diese Leberenzym erhöhungen traten 3 bis 16 Monate nach Therapiebeginn auf, waren reversibel nach Absetzen von Tolvaptan und scheinen immunologisch bedingt zu sein. In Zukunft müssen die Leberwerte bei einer Therapie mit Tolvaptan engmaschig kontrolliert werden. Die Drop-out-Rate lag bei 20%, was einen akzeptablen Wert für eine solche, relativ lange Interventionsstudie darstellt. Es ist zu erwarten, dass die FDA im Falle eines positiven Zulassungsentscheids eine Post-Marketing-Studie verlangen wird, um das Nebenwirkungsprofil von Tolvaptan für die Indikation ADPKD genauer zu bestimmen.

In der Studie wurde die Tolvaptandosis auftitriert bis zur maximalen Dosis von 90 mg am Morgen und 30 mg am Abend. Bemerkenswert ist, dass der polyurische Effekt von Tolvaptan bei jungen Patienten mit noch normaler Nieren-

funktion am kräftigsten war. Es wurden auch Daten zur Urinosmolalität erhoben, allerdings sind noch keine Analysresultate zum Verhältnis Urinosmolalität und Therapieeffizienz erhältlich. Von Interesse wird sein, ob in Zukunft die Tolvaptandosierung an die Urinosmolalität oder an die Copeptinkonzentration angepasst werden kann.

### » Viel Wasser zu trinken ist keine alternative Therapie zu Tolvaptan

Die Studienpatienten wurden angewiesen, viel Wasser zu trinken; einerseits um einer tolvaptanassoziierten Dehydratation vorzubeugen, zum anderen ist es Teil der Standardversorgung von ADPKD-Patienten. Diese Anweisung wurde von den Patienten derart gut befolgt, dass die verblindeten Studienärzte die Gruppenzugehörigkeit ihrer Patienten nicht erraten konnten. Das bedeutet auch, dass Tolvaptan die Krankheitsprogression ver-



langsam hat, obwohl die Placebogruppe ebenfalls viel Wasser trank. Viel Wasser zu trinken ist somit keine alternative Therapie zu Tolvaptan.

Die FDA hat der ADPKD aufgrund von umfassenden Analysen von Krankenversicherungsdaten den Status einer „orphan disease“ zugewiesen. Die Inzidenz der Diagnose ADPKD betrug in diesen Untersuchungen 1:3000 bis 1:6500. Die FDA wird den Zulassungsantrag prioritär und beschleunigt begutachten, und ein Entscheid wird bis September 2013 erwartet.

### Octreotid und Lanreotid

Die Wirkung von Somatostatin auf die Nierengröße von ADPKD-Nieren wurde zufällig bei einem Patienten entdeckt, welcher ein langwirksames Somatostatinanalogon zur Behandlung eines neuroendokrinen Tumors erhielt. Der Somatostatinrezeptor SST2, welcher in Leber und Niere exprimiert wird, reguliert wie der Vasopressinrezeptor 2 den intrazellulären cAMP-Spiegel [19].

Die langwirksamen Somatostatinanaloge Octreotid und Lanreotid wurden an ADPKD-Patienten und Patienten mit autosomal-dominanter polyzystischer Lebererkrankung (PLD) in 3 klinischen Studien bei 12, 54 und 42 Patienten untersucht. In einer 2005 publizierten Cross-over-Studie [21] und einer später veröffentlichten Post-hoc-Analyse aus dem Jahr 2010 [6] wurde gezeigt, dass 40 mg Octreotid (1-mal/Monat intramuskulär) bei 12 ADPKD-Patienten das Größenwachstum der polyzystischen Nieren im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten verlangsamten und das Lebertumoren um etwa 5% reduzieren. Dieses Resultat wurde vor Kurzem in 2 randomisierten kontrollierten Studien bestätigt. Patienten mit ADPKD oder PLD wurden mit Lanreotid [28] oder Octreotid [15] für 12 und 6 Monate behandelt. In diesen Studien nahm das Lebertumoren ab, allerdings nur um 3–5% bei einem Ausgangswert von 4400 cm<sup>3</sup> und rund 5500 cm<sup>3</sup>. Es ist deshalb nicht überraschend, dass keine Unterschiede in den abdominalen Beschwerden zwischen den Patienten in der Somatostatin- und der Placebogruppe festgestellt werden konnten. Zudem

Nephrologe 2013 · 8:396–405 DOI 10.1007/s11560-012-0733-9  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

A.L. Serra · K. Petzold

### Aktuelle Therapiestudien für die Indikation zystischer Nierenerkrankungen

#### Zusammenfassung

Familiäre zystische Nierenerkrankungen bilden eine heterogene Gruppe von seltenen Erkrankungen. Basierend auf molekularbiologischen Erkenntnissen wurden bereits zugelassene Medikamente kürzlich neu für die Indikationen autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) und tuberöse Sklerose geprüft. Da bei der ADPKD die Nierenfunktion über Jahrzehnte stabil ist, wird die Therapieeffizienz mittels Nierengröße als Surrogatmarker der Krankheitslast bestimmt. Tolvaptan, ein Aquaretikum, verminderte in einer 3-jährigen Studie mit 1445 ADPKD-Patienten das Größenwachstum der Nieren, den Nierenfunktionsverlust und die Nierenschmerzen. Die langwirksamen Somatostatine Octreotid und Lanreotid vermin-

derten moderat die Leber- und die Nierengröße von Patienten mit ADPKD und polyzystischer Lebererkrankung. Die mTOR-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus waren für die Indikation ADPKD nutzlos, während sie mit tuberöser Sklerose assoziierte renale Angiomyolipome schrumpfen ließen. Die Gesundheitsbehörden werden noch 2013 über die Zulassung von Tolvaptan für die Indikation ADPKD und über Everolimus für die Indikation tuberöse Sklerose entscheiden.

#### Schlüsselwörter

Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung · Tuberöse Sklerose · Tolvaptan · Mammalian target of rapamycin · Somatostatin

### Current therapy studies on the indications for cystic kidney diseases

#### Abstract

Inherited cystic kidney diseases are a heterogeneous group of rare diseases. Based on molecular biological findings approved drugs have already been recently tested for the new indications for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) and tuberous sclerosis complex. For ADPKD it is important to note that renal function remains stable for decades so the effectiveness of treatment is determined by renal size as a surrogate marker of disease burden. In a 3-year study of 1,445 ADPKD patients tolavaptan, an aquaretic agent, decreased the growth of kidneys, renal function loss and kidney pain. The long-acting somatostatins octreotide and lanreotide moderately decreased liver and kid-

ney size in patients with ADPKD and polycystic liver disease. The mTOR inhibitors sirolimus and everolimus were ineffective for the indications of ADPKD while these drugs shrunk the renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis. Health authorities will decide this year on the approval of tolavaptan for ADPKD and of everolimus for the indications for tuberous sclerosis complex.

#### Keywords

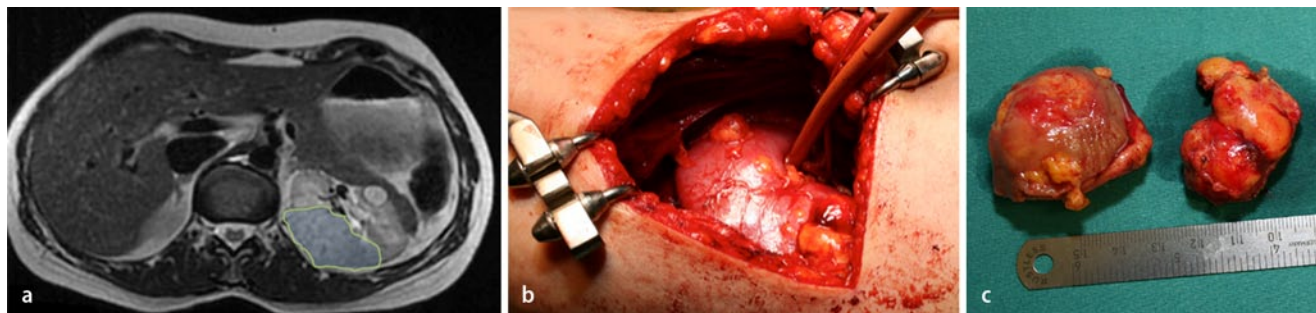
Autosomal dominant polycystic kidney disease · Tuberous sclerosis · Tolavaptan · Mammalian target of rapamycin · Somatostatin

konnte eine Lebertumorenreduktion nur in den ersten 6 Monaten nach Beginn der Somatostatintherapie nachgewiesen werden. Im weiteren Behandlungsverlauf blieb das Lebertumoren unverändert und nahm nach Absetzen der Therapie wieder zu. Die Nierengröße (1000 cm<sup>3</sup>) war bei diesen Studienpatienten relativ klein für das Patientenalter, da vorwiegend Frauen mit PLD eingeschlossen wurden. Die Nierenfunktion war kein primärer Endpunkt in beiden Studien; sie blieb aber unverändert gegenüber der Placebogruppe, unabhängig von der Verlangsamung des

Nierenwachstums. Um die Therapieeffizienz der Somatostatine für die Indikation ADPKD und PLD beurteilen zu können, sind ausreichend gepowerte randomisierte kontrollierte Studien mit Endpunkten notwendig, welche die abdominalen Symptome valide erfassen.

### Sirolimus und Everolimus

Sirolimus und sein Derivat Everolimus sind spezifische Inhibitoren des mTOR („mammalian target of rapamycin“)-Signalweges, welche in praktisch allen Zel-



**Abb. 2** ▲ Zwei Angiomyolipome in der linken Niere auf dem Magnetresonanztomogramm (a), im Operationssitus (b) sowie nach deren chirurgischer Entfernung (c). Die Patientin erfüllte die klinischen Diagnosekriterien nach Gomez für die tuberöse Sklerose

len die Zellproliferation und -differenzierung regulieren. Neben der bekannten immunsuppressiven Wirkung, weisen sie auch eine starke antiproliferative Wirkung auf. Der mTOR-Signalweg ist in Nieren von ADPKD-Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf überexprimiert, und im Tiermodell reduzieren beide Moleküle das Wachstum von Nierenzysten.

Der Effekt von Sirolimus und Everolimus auf das Nierenwachstum und die Nierenfunktion bei ADPKD-Patienten wurde in 2 randomisierten kontrollierten Studien geprüft. In der ersten Studie mit Sirolimus wurden 100 Patienten (Durchschnittsalter 32 Jahre) mit erhaltener Nierenfunktion und einem mittleren totalen Nierenvolumen von  $1000 \text{ cm}^3$  1:1 für Sirolimus und Standardversorgung randomisiert [23]. Patienten qualifizierten sich für diese Studie, wenn ihr Nierenwachstum in den 6 Monaten vor Studieneinschluss 2% und mehr betrug. Entsprechend war das jährliche Größenwachstum der polyzystischen Nieren in der Kontrollgruppe mit 8% relativ groß. In einer zweiten Studie wurde Everolimus an einer etwas älteren ADPKD-Patientenpopulation (mittleres Alter: 45 Jahre, totales Nierenvolumen: ca.  $2000 \text{ cm}^3$ ) während 24 Monaten getestet [29]. Die Patienten ( $n=433$ ) wurden im Verhältnis 1:1 in die Everolimus- oder die Placebogruppe randomisiert.

Das Resultat beider Studien war enttäuschend, da es die Erwartungen, basierend auf den eindrücklichen präklinischen Daten, nicht erfüllte. Das Wachstum der polyzystischen Nieren wurde in beiden Studien nicht verlangsamt, und der Nierenfunktionsverlust wurde in der Everolimusstudie sogar beschleunigt. Die Ursachen für die fehlende Wirk-

samkeit der mTOR-Inhibitor-Therapie bei ADPKD, welche im Widerspruch zu den vielversprechenden tierexperimentellen Daten steht, sind unklar. Möglicherweise wurde eine nur ungenügende Wirkstoffkonzentration in den polyzystischen Nieren erreicht; zum anderen gibt es Hinweise aus der Krebsforschung, dass mTOR-Inhibitoren proproliferative Feedback-Mechanismen aktivieren, welche unter gewissen Umständen die antiproliferative Wirkung der mTOR-Inhibition antagonisieren.

### Pathogenese und Klinik der tuberösen Sklerose

Die tuberöse Sklerose ist eine seltene, multisystemische, autosomal-dominant vererbte Erkrankung, welche charakterisiert ist durch das Wachstum von Hamartomen in verschiedenen Organsystemen, unter anderem in Nieren, Gehirn, Herz, Darm, Haut, Lunge, Netzhaut und Leber. Die tuberöse Sklerose kann sich bereits pränatal zeigen, wobei sich die nephrologischen Komplikationen meist erst im jungen Erwachsenenalter manifesten. Der Schweregrad der Erkrankung variiert stark, selbst innerhalb der gleichen Familie, was darauf hinweist, dass Umwelteinflüsse und weitere Gene den Phänotyp wesentlich beeinflussen können. In der Vergangenheit waren die therapeutischen Möglichkeiten auf eine symptomatische Behandlung der Komplikation beschränkt [7].

Die tuberöse Sklerose wird durch Mutationen des *TSC1*- (Chromosom 9q34, Genprodukt Hamartin) oder des *TSC2*-Gens (Chromosom 16p13, Genprodukt Tuberin) verursacht [8]. Hamartin

und Tuberin hemmen die Aktivität des mTOR-Komplexes. Bei der tuberösen Sklerose ist diese Hemmung deaktiviert, wodurch es zu einer starken und unkontrollierten Zellproliferation und Proteinsynthese kommt.

Die für die tuberöse Sklerose charakteristischen Tumore, sog. Hamartome, metastasieren nicht, können aber je nach Lokalisation mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität assoziiert sein. Beim Kind stehen die Pathologien im Gehirn im Vordergrund (glioneuronale Hamartome, subependymale Noduli und Riesenzellastrozytome), während die renalen Manifestationen erst beim Adoleszenten und Erwachsenen auftreten.

### Renale Manifestationen

In der Niere manifestiert sich die tuberöse Sklerose durch die renalen Angiomyolipome (■ Abb. 2), die polyzystische Nierenerkrankung und das Nierenzellkarzinom.

Die renale Angiomyolipome bestehen aus glatten Muskelzellen und einem variablen Anteil von Fett und Blutgefäßen. Die Stabilität dieser Blutgefäße kann durch Mikroaneurysmen vermindert sein. Die renalen Angiomyolipome sind in der Kindheit meist asymptomatisch, führen jedoch beim Erwachsenen zu schweren Komplikationen wie intrarenalen oder intraperitonealen Blutungen mit abdominalen Schmerzen, Hämaturie und hypovolämischem Schock. Die Blutung aus renalen Angiomyolipomen ist die häufigste mit der tuberösen Sklerose assoziierte Komplikation, die zum frühzeitigen Tod von erwachsenen Patienten führt.



Hier steht eine Anzeige.



Einzelne oder multiple renale Zysten treten häufig auf, während das Bild von polyzystischen Nieren bei etwa 5% der Patienten zu finden ist. Interessanterweise liegen die Gene *TSC2* und *PKD1* benachbart auf Chromosom 16p13.3. Tritt eine Mutation auf, welche die korrekte Expression beider Gene verhindert, spricht man von einem „contiguous gene syndrome“. In diesem Fall weisen die Patienten einen besonders schweren Phänotyp mit kongenitaler polyzystischer Nierenerkrankung auf [22].

Nierenzellkarzinome kommen bei weniger als 1% der Patienten vor und können bilateral auftreten. Sie wachsen und metastasieren langsam und sind oft nicht klassifizierbar. Trotz Einsatz der Magnetresonanztomographie kann es sehr schwierig oder sogar unmöglich sein, ein Nierenzellkarzinom von einem Angiomyolipom mit tiefem Fettgehalt zu unterscheiden.

### » Trotz MRT ist ein Nierenzellkarzinom von einem Angiomyolipom mit tiefem Fettgehalt nur schwer zu unterscheiden

Schmerzhafte oder blutende Angiomyolipome wurden bisher embolisiert oder mittels einer vorzugsweise nephronsparenden Teilnephrektomie versorgt. Diese Therapie ist nicht in jedem Fall definitiv, da Angiomyolipome rekurren oder sich neu bilden können. Wiederholte oder ausgedehnte chirurgische Eingriffe können zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen und sollten deshalb vermieden werden, zumal die Nierenmanifestationen *per se*, wenn auch selten, zu einer terminalen Niereninsuffizienz führen können.

### Relevante klinische Studie für die Indikation tuberöse Sklerose

In kürzlich publizierten Phase-2- und -3-Studien wurde gezeigt, dass durch Medikamente, die den mTOR-Signalweg hemmen, die Größe von renalen Angiomyolipomen vermindert werden kann.

In EXIST-2, einer von Novartis gesponserten doppelblinden placebokontrollierten Phase-3-Studie wurden erwachsene Patienten mit mindestens einem Angiomyolipom, dessen Durchmesser 3 cm und mehr betrug, mit Everolimus (n=79) oder Placebo (n=39) behandelt. In der Everolimusgruppe wiesen 43 Patienten (55%) eine mindestens 50%ige Reduktion der Tumorgöße auf, während in der Placebogruppe kein Patient diesen primären Endpunkt erreichte [3]. In früheren Phase-2-Studien wurde gezeigt, dass die Angiomyolipome nach Absetzen der Sirolimustherapie rasch wieder die ursprüngliche Größe annahmen [4]. Es ist deshalb anzunehmen, dass eine mTOR-Inhibitor-Therapie kontinuierlich über einen längeren Zeitraum eingenommen werden muss, um effektiv zu bleiben.

Die Verträglichkeit der Everolimus-Therapie war gut; nur 2 Patienten haben die Therapie vorzeitig wegen mit Everolimus assoziierter Nebenwirkungen vorzeitig beendet. Die häufigsten Nebenwirkungen der Everolimus-Therapie waren Stomatitis, Akne, Diarrhö, Kopfschmerzen, Dyslipidämie und Störungen des Menstruationszyklus [1, 5].

Ob die Größenabnahme auch zu einer Abnahme von angiomyolipomassoziierten Blutungen führt, muss noch demonstriert werden. Es wurde zudem gezeigt, dass auch geringere Dosen von mTOR-Inhibitoren zu einem Sistieren des Angiomyolipomwachstums führen [9], was darüber hinaus mit einer besseren Verträglichkeit und geringeren Therapiekosten einhergehen könnte. Dieser alternative Therapieansatz ist jedoch nur sinnvoll, wenn die Diagnose frühzeitig gestellt wird und somit kleinere Angiomyolipome mit geringerem Blutungsrisiko behandelt werden.

Die Zulassung von Everolimus zur Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten Angiomyolipomen wird in Europa für 2013 erwartet. Die tuberöse Sklerose ist eine vielgestaltige Erkrankung mit unterschiedlichen Symptomen und betrifft Patienten aller Altersklassen. Eine koordinierte und kontinuierliche Betreuung der Patienten sollte deshalb in einem Netzwerk von Spezialisten erfolgen. Die Nephrologen kennen die Besonderheiten der mTOR-Inhibitor-Therapie

von der Transplantationsmedizin her gut und können somit einen wichtigen Beitrag zur Betreuung von Patienten mit tuberöser Sklerose leisten.

### Fazit für die Praxis

- Zystennierenerkrankungen bilden eine heterogene Gruppe von angeborenen Nierenerkrankungen.
- In den letzten 12 Monaten wurde für die Indikationen ADPKD und tuberöse Sklerose die Wirksamkeit von 2 bekannten Medikamenten in soliden klinischen Studien gezeigt. Es ist ein positiver Trend, dass Medikamente mit einer bereits bestehenden Zulassung auf der Basis von molekularbiologischen Erkenntnissen für neue Indikationen im Bereich der seltenen Erkrankungen geprüft werden.
- Tolvaptan, ein Vassopressinrezeptor-2-Antagonist, zugelassen zur Behandlung von Herzinsuffizienz und SIADH, verminderte das Zystenwachstum, den Nierenfunktionsverlust und die Inzidenz von Nierenschmerzen von ADPKD-Patienten.
- Everolimus, ein spezifischer mTOR-Inhibitor, zugelassen zur Verhinderung von Organabstoßungen, reduzierte die Angiomyolipomgröße von Patienten mit tuberöser Sklerose.
- Die Gesundheitsbehörden werden noch 2013 über die Zulassung der Medikamente in den Indikationen ADPKD und tuberöse Sklerose entscheiden.

### Korrespondenzadresse



**K. Petzold**

Institut für Physiologie,  
Universität Zürich  
Winterthurerstr. 190,  
CH-8057 Zürich, Schweiz  
katja.petzold@uzh.ch

### Einhaltung der ethischen Richtlinien

**Interessenkonflikt.** A.L. Serra ist als Berater für die Firma Otsuka und Novartis tätig. K. Petzold gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE (2007) Use of sirolimus in solid organ transplantation. *Drugs* 67:369–391
2. Belibi FA, Wallace DP, Yamaguchi T et al (2002) The effect of caffeine on renal epithelial cells from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 13:2723–2729
3. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E et al (2013) Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 381:817–824
4. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR et al (2008) Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 358:140–151
5. Braun M, Young J, Reiner CS et al (2012) Ovarian toxicity from sirolimus. *N Engl J Med* 366:1062–1064
6. Caroli A, Antiga L, Cafaro M et al (2010) Reducing polycystic liver volume in ADPKD: effects of somatostatin analogue octreotide. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:783–789
7. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP (2006) The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 355:1345–1356
8. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN et al (2001) Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet* 68:64–80
9. Davies DM, Johnson SR, Tattersfield AE et al (2008) Sirolimus therapy in tuberous sclerosis or sporadic lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 358:200–203
10. Devuyst O, Wang X, Serra A (2011) Vasopressin-2 receptor antagonists in autosomal dominant polycystic kidney disease: from man to mouse and back. *Nephrol Dial Transplant* 26:2423–2425
11. Grantham J, Torres V, Chapman A et al (2006) Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 354:2122–2130
12. Grantham JJ, Cook LT, Wetzel LH et al (2010) Evidence of extraordinary growth in the progressive enlargement of renal cysts. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:889–896
13. Helal I, Reed B, McFann K et al (2011) Glomerular hyperfiltration and renal progression in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:2439–2443
14. Ho TA, Godefroid N, Gruzon D et al (2012) Autosomal dominant polycystic kidney disease is associated with central and nephrogenic defects in osmoregulation. *Kidney Int* 82:1121–1129
15. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ et al (2010) Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 21:1052–1061
16. Kistler AD, Poster D, Krauer F et al (2009) Increases in kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease can be detected within 6 months. *Kidney Int* 75:235–241
17. Kistler AD, Serra AL, Siwy J et al (2013) Urinary proteomic biomarkers for diagnosis and risk stratification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a multicentric study. *PLoS One* 8:e53016
18. Liebau MC, Serra AL (2012) Looking at the (w)hole: magnet resonance imaging in polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* [Epub ahead of print]
19. Masyuk TV, Masyuk AI, Torres VE et al (2007) Octreotide inhibits hepatic cystogenesis in a rodent model of polycystic liver disease by reducing cholangiocyte adenosine 3',5'-cyclic monophosphate. *Gastroenterology* 132:1104–1116
20. Piontek K, Menezes LF, Garcia-Gonzalez MA et al (2007) A critical developmental switch defines the kinetics of kidney cyst formation after loss of Pkd1. *Nat Med* 13:1490–1495
21. Ruggerenti P, Remuzzi A, Onodi P et al (2005) Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 68:206–216
22. Sampson JR, Maheshwar MM, Aspinwall R et al (1997) Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. *Am J Hum Genet* 61:843–851
23. Serra AL, Poster D, Kistler AD et al (2010) Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 363:820–829
24. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al (2012) Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 367:2407–2418
25. Torres VE, Harris PC (2006) Mechanisms of disease: autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. *Nat Clin Pract Nephrol* 2:40–55
26. Torres VE, Harris PC, Pirson Y (2007) Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 369:1287–1301
27. Torres VE, Wang X, Qian Q et al (2004) Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 10:363–364
28. Van Keimpema L, Nevens F, Vanslebrouck R et al (2009) Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 137:1661–1668.e1–e2
29. Walz G, Budde K, Mannaa M et al (2010) Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 363:830–840
30. Wilson PD (2004) Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 350:151–164

## Gründung der Deutschen Gesellschaft für Transitionsmedizin e.V.

Erwachsenwerden ist ein langer Prozess, der für Kinder und Jugendliche nicht selten Probleme mit sich bringt. Das gilt besonders, wenn sie chronisch krank sind. Um bestehende Ansätze und Konzepte zusammenzuführen und weiterzuentwickeln, hat sich die Deutsche Gesellschaft für Transitionsmedizin e.V. (DGfTM) gegründet. Darin engagieren sich Fachleute mehrerer großer Kliniken und Krankenhausträger Deutschlands. In Deutschland machen Jugendliche mit einem besonderen Bedarf an Gesundheitsversorgung und Gesundheitsförderung in der Altersgruppe aller 14- bis 17-Jährigen einen Anteil von rund 16% aus. Vielen chronisch kranken Jugendlichen gelingt es nicht, einen so eigenverantwortlichen Umgang mit ihrer Erkrankung zu entwickeln, dass sie den Übergang in die Erwachsenenmedizin ohne Unterstützung umsetzen können. Daher verlieren sie für kürzere oder längere Zeit den Kontakt zur notwendigen Spezialbetreuung. Dies hat teilweise gravierende Folgen für Therapie und Compliance. Die Deutsche Gesellschaft für Transitionsmedizin fördert den fachübergreifenden Austausch aller Disziplinen der Medizin, Psychologie, Sozialmedizin, Genetik und Soziologie mit dem Ziel, gesundheitspolitische Akzeptanz herzustellen und die Behandlung und Begleitangebote kritisch zu überprüfen und zu diskutieren

*Quelle: Deutsche Gesellschaft für Transitionsmedizin (DGfTM) e.V., <http://transitionsmedizin.de>*



Kommentieren Sie diesen Beitrag auf [springermedizin.de](http://springermedizin.de)

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.